Aus der Allergieabteilung der dermatologischen Universitätsklinik Basel

Über das Verhalten der Serumantikörper bei spezifischer Desensibilisierung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

GUIDO ZIEGLER

von Basel

19 58

Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Dr. R. Schuppli

Tag der Promotion: 10. Juli 1957

Sonderdruck aus «Dermatologica» Vol. 116, No. 4/5, 1958

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Bei verschiedenen allergischen Zuständen, speziell bei solchen der Atemwege, ist die spezifische Desensibilisierung eine wertvolle Behandlungsmethode.

Verschiedene Befunde sprechen dafür, daß bei dieser Behandlung serologische Vorgänge eine wesentliche Rolle spielen, denn daß die Sensibilisierung eines Organismus gegenüber bestimmten Stoffen auf der Anwesenheit von Antikörpern beruht, wird heute wohl von niemandem mehr bezweifelt. Diese Antikörper verhalten sich physikalisch-chemisch wie die Globuline und haben die Fähigkeit, mit dem Antigen, das ihre Bildung hervorgerufen hat, eine spezifische Bindung einzugehen.

Die verschiedenen Manifestationen der Antigen-Antikörper-Reaktionen haben zu einer Unterteilung der Antikörper geführt. Dabei ist

TABELLE I

	Antikörper im Serum	Nachweis
	Präcipitine	Gel-Diffusion
Komplett	Agglutinine	Agglutination
	Hämolysine	Hämolyse
	Rh.-Antikörper	Coombs-Test
Inkomplett	Blocking Antibody	Blockierung der Hautteste
	Reagine	Prausnitz-Küstner
	Pollen-Antikörper	Wortmann-Test

* Mit Unterstützung der «Roche»-Studienstiftung (Basel).

die Unterscheidung von kompletten und inkompletten Antikörpern prinzipiell wichtig.

Als typische Vertreter der kompletten Antikörper seien hier bloß die Präzipitine angeführt.

Injiziert man einem Organismus parenteral, also unter unnatürlichen Bedingungen, ein Antigen (z. B. Pferdeserum), so reagiert er mit der Bildung von Antikörpern, die derart auf das Antigen abgestimmt sind, daß sie sich mit ihm in vivo und in vitro fest verbinden.

Durch die Bildung dieser Antikörper wird der Organismus sensibilisiert, d. h. einer erneuten Injektion des gleichen Antigens gegenüber überempfindlich. Es kommt deshalb bei der Antigenzufuhr zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion, bei der histaminartige Substanzen frei werden.

In vitro führt diese Reaktion zur Bildung von unlöslichen Komplexen (Präzipitation).

Diese Vorgänge sind also Folgen einer parenteralen Eiweißinjektion und führen zu einem Zustand der Überempfindlichkeit, den man Anaphylaxie nennt, und dessen maßgebender Antikörper ein präzipitierender, kompletter Antikörper ist.

Die Anaphylaxie ist demnach stets durch künstliche Eingriffe erzeugt und kommt im normalen Geschehen nicht vor.

Wird hingegen ein Mensch gegenüber Antigenen sensibilisiert, die er unter natürlichen Bedingungen, sei es oral oder durch die Haut oder durch Inhalation aufnimmt, so kommt es zur Bildung sogenannter allergischer Antikörper, die Reagine genannt werden. Allergie ist also serologisch charakterisiert durch das Auftreten besonderer Antikörper, Reagine, die im Gegensatz zu den vorher erwähnten Antikörpern nicht präzipitieren. Der allergische Zustand wird durch die Bildung vorwiegend zellständiger Antikörper erzeugt, und die allergische Reaktion wird ausgelöst, wenn diese zellständigen Antikörper mit dem entsprechenden Allergen in Reaktion treten.

Die anaphylaktischen und allergischen Antikörper sind nach ihrem Verhalten in Tabelle II einander gegenübergestellt.

Eine so scharfe Trennung läßt sich jedoch nicht immer durchführen, und es ist nicht so, daß bei der künstlichen Sensibilisierung nur komplette Präzipitine und bei der natürlichen Sensibilisierung nur inkomplette Reagine erscheinen.

So entstehen z. B. bei der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie und Tetanus mit Formol-Toxoid nicht nur komplette präzipitierende Antitoxine, sondern bei gewissen Menschen auch inkomplette, nichtpräzipitierende Antitoxine, die wie die Reagine die normale Haut sensibilisieren und gegenüber Toxoid überempfindlich machen [11].

TABELLE II

Antikörper bei Anaphylaxie und Allergie

	Anaphylaktische Antikörper	Allergische Antikörper (Reagine)	Blockierende Antikörper
Exposition	künstlich	spontan	künstlich
Sensibilisierung	kurz	lang	
Hautreaktion	negativ	positiv	blockiert
Prausnitz-Küstner	negativ	positiv	negativ
Nachweis in vitro	kompletter Ak.	inkompletter Ak.	inkompletter Ak.
Präzipitation	positiv	negativ	negativ
Komplementbindung	positiv	bei gr. Ak.-Überschuß	negativ
Antigen-Neutralisation	neutralisiert	neutralisiert nicht	neutralisiert

Wenn bei der künstlichen Immunisierung beide Arten von Antikörpern auftreten und je nach der Art der Zufuhr des Antigens die eine oder andere Art überwiegt, so geht doch aus genügend Beobachtungen hervor, daß bei der spontanen, durch natürlichen Kontakt mit einem Antigen bedingten Allergisierung bei dazu disponierten Menschen die inkompletten Antikörper in Form der Reagine, wenn nicht allein, so doch stark überwiegend gebildet werden.

Die Beobachtung bei der Anaphylaxie, daß die langsame intravenöse Reinjektion von kleinsten Antigendosen zu einer Erschöpfung der im Augenblick verfügbaren Antikörper führt, und der Organismus deshalb zu diesem Zeitpunkt eine sonst Schock auslösende Antigenmenge verträgt, führte zu der Grundvorstellung der spezifischen Desensibilisierung. Darunter versteht man alle Verfahren, die zum Ziel haben, durch Zuführung kleinster Dosen des spezifisch-auslösenden Antigens einen Zustand temporärer oder dauernder Unempfindlichkeit zu erzeugen.

Nun zeigten aber quantitative Meßverfahren, daß bei der spezifischen Desensibilisierung der Reagingehalt im Serum nicht abzunehmen pflegt [12], obwohl es zu einer Verminderung der Hautempfindlichkeit [2, 10, 17, 21] und zu einer klinischen Besserung kommt. Der Schwund der Reaktionsbereitschaft kann also nicht auf einer Absättigung der allergischen Antikörper beruhen. Ebenso sprechen die Befunde [4], daß das Pollenantigen durch das Reagin nicht neutralisiert,

sondern nur in loser Bindung gehalten wird, gegen eine Neutralisation der Reagine durch Pollenextraktinjektionen. Ferner haben Untersuchungen [9] an mit Pollenextrakt parenteral behandelten Kaninchen ergeben, daß einerseits allergische Antikörper nach Art der Reagine, andererseits aber auch komplette Antikörper gebildet werden, die präzipitieren und Komplement binden können, während es bei mit Pollenextrakt behandelten Menschen nicht sicher gelang, präzipitierende Antikörper nachzuweisen [5, 14].

Etwas prinzipiell Neues brachten nun die Befunde [6, 7, 13, 15, 22], daß im Serum von mit Erfolg desensibilisierten Menschen Antikörper auftreten, welche die spezifische Allergenreaktion der Haut hemmen. Sie werden deshalb als blockierende oder hemmende Antikörper bezeichnet. Diese Antikörper sollen die Haut klinisch gegenüber dem betreffenden Allergen unempfindlich machen.

In der letzten Spalte der Tabelle II ist das Verhalten dieser blockierenden Antikörper dargestellt. Die Schutzwirkung findet am Ort der Antigeneinwirkung, also in der Haut oder Schleimhaut statt, indem durch die Blockierung des Antigens die Antigen-Antikörper-Reaktion mit dem Reagin nicht mehr stattfinden kann.

Die theoretischen Grundlagen der spezifischen Desensibilisierung sind zwar noch nicht restlos abgeklärt. Es ist jedoch mit der heutigen Auffassung über die Entstehung der Antikörper durchaus vereinbar, daß je nach der Art der Einverleibung desselben Antigens verschiedene Antikörper entstehen können, d. h. einerseits Reagine bei natürlichem Kontakt, andererseits blockierende Antikörper nach Antigeninjektionen [8]. Bis heute hat man außer dem blockierenden Antikörper keinen anderen Antikörper gefunden, welcher für den klinischen Schutz verantwortlich zu machen wäre.

Eigene Untersuchungen

Verschiedene frühere Untersuchungen weisen darauf hin, daß als Folge der spezifischen Desensibilisierung die komplementbindenden Antikörper im Serum abnehmen.

Walker [23] studierte die Komplementbindungsfähigkeit der Seren von Asthmapatienten mit verschiedenen Allergenen und bemerkte, daß diese Reaktion nach spezifischer Desensibilisierung negativ wurde.

Cavelti [3] stellte in seinen Komplementbindungsversuchen bei

Allergikern ebenfalls eine Tendenz zur Abnahme der komplementbindenden Antikörper nach spezifischer Desensibilisierung fest.

Albus [1] fand bei Pollenallergikern regelmäßig einen Abfall der Komplementbindungsreaktionen nach spezifischer Desensibilisierung mit Pollenextrakt und deutete dies als Beweis der Neutralisation der Reagine durch das injizierte Antigen.

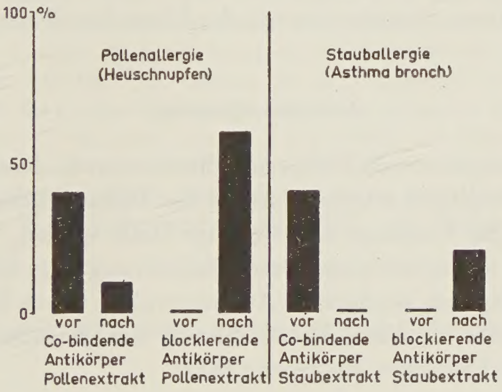
Die Resultate dieser Komplementbindungsreaktionen können aber auch so gedeutet werden, daß die blockierenden Antikörper zunehmen [19]. Wir versuchten, diese Frage näher abzuklären, indem wir bei 20 klinisch stark empfindlichen Graspollen- und Hausstauballergikern parallel die komplementbindenden und die blockierenden Antikörper im Serum gegenüber dem auslösenden Allergen bestimmten.

Zum Nachweis der Reagine benutzten wir eine Komplementbindungsreaktion mit aktivem Serum, wie sie von Albus beschrieben wurde [1]. Die Bestimmungen der blockierenden Antikörper [16] erfolgte durch Mischen gleicher Mengen von Serum und Antigenlösungen in verschiedenen Konzentrationen. Das Gemisch wurde bei 37 Grad C eine Stunde inkubiert und dann mittels Skarifikation auf der Haut des Patienten geprüft. Dabei wurde die Grenzkonzentration bestimmt, bei der noch eine positive Hautreaktion festzustellen war. Der Vergleich erfolgte mit einer entsprechenden Antigen-Kochsalzlösung. Als Antigene verwendeten wir Graspollenextrakt LIFA, sowie aus dem Hausstaub der Patienten hergestellte Staubextrakte (über deren Herstellung siehe *Schuppli* [20]).

Die Tabelle III zeigt die Verhältnisse vor und nach spezifischer Desensibilisierung mit Pollen- und Staubextrakt:

TABELLE III

Komplementbindende und blockierende Antikörper vor und nach Desensibilisierung



Aus Tabelle III geht hervor, daß die Zahl der positiven Komplementbindungsreaktionen nach erfolgter Desensibilisierung deutlich zurückging.

Früher schloß man aus diesem Befund, daß es sich dabei um eine Neutralisation der Reagine, also um einen Antikörperschwund handle [1].

Gleichzeitig mit dem Verschwinden der komplementbindenden Antikörper ist aber ein Ansteigen der blockierenden Antikörper feststellbar, die vorher noch nicht nachweisbar waren.

Mit dem Auftreten von blockierenden Antikörper im Serum wiesen diese Patienten auch deutlich schwächere Hautreaktionen sowie die besten klinischen Resultate auf. Dies weist darauf hin, daß die blockierenden Antikörper ihre Funktion auch im Organismus erfüllen.

Daß die Zunahme der blockierenden Antikörper bei Pollenallergikern ausgesprochener ist als bei Stauballergikern, mag damit zusammenhängen, daß das Pollenextrakt im Gegensatz zum Staubextrakt relativ starke antigene Eigenschaften besitzt [18].

Schlußfolgerung

Nach diesen Feststellungen liegt das Wesen der spezifischen Desensibilisierung nicht in einem Antikörperverlust, sondern im Auftreten eines neuen blockierenden Antikörpers.

Dieser entsteht bei parenteraler Desensibilisierung mit Antigenextrakt.

Er kann das Antigen spezifisch blockieren, so daß es weder in vitro noch in vivo mit dem allergischen Antikörper in Reaktion treten kann. In vitro führt dies zu einer Hemmung der komplementbindenden Antigen-Antikörper-Reaktionen, am Patienten zu einem Rückgang der positiven Hautteste sowie der klinischen Symptome.

Zusammenfassung

Untersuchungen an mit Pollen- und Staubextrakt desensibilisierten Inhalationsallergikern zeigten, daß bei der Desensibilisierung spezifische serologische Vorgänge eine wichtige Rolle spielen.

Das Wesen der spezifischen Desensibilisierung liegt nicht in einem Verlust an Reaginen, sondern im Auftreten eines neuen blockierenden Antikörpers, der zu einer Verminderung der Hautempfindlichkeit sowie zu einer klinischen Besserung führt.

Summary

Experiments on patients with inhalation allergy, desensibilized with pollen and dust extracts, showed that specific serological processes play an important part in the desensitization.

The nature of the specific desensitization is not a loss of reagins but the occurrence of a new blocking antibody, which leads to a decrease of skin sensitivity and thus to a clinical improvement.

Résumé

Des examens pratiqués sur des patients atteints d'allergie respiratoire et désensibilisés par des extraits de pollens et de poussières montrent que certains processus sérologiques spécifiques jouent un rôle important dans la désensibilisation.

La désensibilisation spécifique ne repose pas sur une perte en réagines, mais est due à l'apparition de nouveaux anticorps bloquants qui, eux, diminuent la sensibilité cutanée envers l'allergène et provoquent l'amélioration clinique.

Literaturverzeichnis

1. *Albus, G.:* Z. ges. exp. Med. *95:* 703 (1935). – 2. *Brown, G.:* J. Allergy *3:* 180 (1932). – 3. *Cavelti, Ph. A.:* J. Allergy *21:* 532 (1950). – 4. *Coca, A. F.* and *Grove, E. F.:* J. Immunol. *10:* 445 (1925). – 5. *Cohen, M. B.* and *Weller, R. R.:* J. Allergy *12:* 242 (1941). – 6. *Cohen, M. B.* and *Nelson, T.:* J. Immunol. *34:* 63 (1938). – 7. *Cooke, R. A., Barnard, J. H., Hebald, S.* and *Stull, A.:* J. exp. Med. *62:* 733 (1935). – 8. *Doerr, R.:* A. Allergy *4:* 339 (1946). – 9. *Eagle, H., Arbesman, C. E.* and *Winkenwerder, W.:* J. Immunol. *36:* 425 (1939). – 10. *Harley, D.:* Brit. J. exp. Path. *14:* 171 (1933); Lancet *1933/II:* 1469. – 11. *Kuhns, W. J.* and *Pappenheimer, A. M.:* J. exp. Med. *95:* 363 (1952). – 12. *Levine, Ph.* and *Coca, A. F.:* J. Immunol. *11:* 449 (1926). – 13. *Loveless, M. H.:* J. Immunol. *38:* 25 (1940). – 14. *Loveless, M. H.:* J. Immunol. *44:* 1 (1942). – 15. *Loveless, M. H.:* J. Immunol. *47:* 165, 283 (1943). – 16. *Maunsell, K.:* Lancet *1946/II:* 199. – 17. *Noon, L.:* Lancet *1911/I:* 1972 (1911). – 18. *Rimington, C.:* Int. Arch. Allergy *1:* 115 (1950). – 19. *Schmidt, H.:* in *Hansen:* Allergie (Thieme, Stuttgart 1957). – 20. *Schuppli, R.:* Int. Arch. Allergy *7:* 170 (1955). – 21. *Sherman, W. B., Stull, A.* and *Cooke, R. A.:* J. Allergy *11:* 225 (1940). – 22. *Sherman, W. B.:* J. Immunol. *40:* 289 (1941). – 23. *Walker, I. C.:* J. med. Res. *36:* 243 (1917).

Adresse des Autors: Dr. med. G. Ziegler, Derm. Universitätsklinik, Petersgraben 9, *Basel* (Schweiz)